

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

RECEIVED BY Dialog

Compsns contg retinyl salicylate or acetyl-salicylate - for pharmaceutical or cosmetic treatment of inflammation, general necrosis, intoxication, allergies, tumours, etc.

Patent Assignee: OESTREICH W; WEISCHER C H

Inventors: OESTREICH W; WEISCHER C H

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 4415204	A1	19951102	DE 4415204	A	19940430	199549	B

Priority Applications (Number Kind Date): DE 4415204 A (19940430)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 4415204	A1		9	C07C-403/12	

Abstract:

DE 4415204 A

Pharmaceutical and/or cosmetic compsns. contg. retinyl salicylate (I) or retinyl acetylsalicylate (II) are new.

Also claimed is the prodn. of (I) and (II) by reacting retinol with salicylic or acetylsalicylic acid in a solvent, where the acid may be in the form of a reactive deriv., e.g. the acid chloride, anhydride, succinimidyl ester or p-nitrophenyl ester, or the reaction may be effected in the presence of DCC.

Also claimed are processes for preparing comps. as above.

USE - The compsns. are useful for treating inflammatory skin and scalp disorders, other inflammations, general necrosis, intoxication, night blindness tumours (e.g. bronchial carcinoma), allergies, neuralgia, age-related disorders, vitamin A deficiency, thrombosis, etc.

ADVANTAGE - Compared with retinol, (I) and (II) exhibit better bioabsorption and better antiinflammatory, dermatological, cytoprotective, antithrombotic, anti-degenerative and antitumour properties.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 10473386



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeich n: P 44 15 204.3
22 Anm ld tag: 30. 4. 94
43 Offenlegungstag: 2. 11. 95

DE 44 15 204 A 1

71 Anmelder:

Weischer, Carl Heinrich, Dr., 53115 Bonn, DE;
Oestreich, Wolfgang, Dr., 50825 Köln, DE

74 Vertreter:

Weischer, C., Dr., 53115 Bonn

72 Erfinder:

gleich Anmelder

54 Neue Retinol (Vitamin A) -Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel und Kosmetika

57 Verwendung von Estern des Retinols mit Salicylsäure oder mit Acetylsalicylsäure und die Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischer, geriatrischer, dermatologischer, zytoprotektiver, antineuralgischer, antitumor, antithrombotischer, antidegenerativer Wirkung, die als Therapeutikum und als Kosmetikum eingesetzt werden, die sich insbesondere zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Entzündungen, wie beispielsweise Entzündungen und anderen Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Pityriasis versicolor, Kopfschuppen bei trockener und ölgiger Seborrhoe, impetignisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens, seborrhoische Begleitsymptome der androgenetischen Alopezie und andere Hauterkrankungen wie beispielsweise Neurodermitis und Psoriasis, Hyperkeratosen sowie Urtikaria und Haarbalgentzündungen eignen und, daß sie zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen, Nachtblindheit, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen, Entzündungen (allgemein) und zur Therapie von Tumorerkrankungen (z. B. Bronchialkarzinomen), allergische Erkrankungen, Neuralgien, Altersbeschwerden, Abnutzungerscheinungen im Alter und Vitamin-A-Mangelkrankungen und zur Prophylaxe bzw. Therapie von Thrombosen eingesetzt werden.

DE 44 15 204 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09. 95 508 044/355

12/29

Beschreibung

Die Wirkstoffkomponente Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure im Ester

Die Wirkstoffkomponente Acetylsalicylsäure im Ester besitzt eine analgetische, antiinflammatorische, antithrombotische und antipyretische Wirkung. Die Salicylsäure besitzt eine keratolytische Wirkung, die in der Dermatologie ausgenutzt wird. Die Acetylsalicylsäure verlängert die Blutungszeit durch Hemmung der Thrombozytenaggregation (siehe beispielsweise : Forth, Henschler, Rummel Hrsg. Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, 5. Aufl. 1987, S. 539). Der Hauptwirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure besteht in der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Die chronische Zufuhr von Acetylsalicylsäure kann aufgrund dieser Nebenwirkungen in Form von Magen- und Darm-Blutungen oder -ulzera gefährlich werden (siehe beispielsweise : Forth, Henschler, Rummel Hrsg.: Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, 5. Aufl. 1987, S. 539).

Die Prostaglandinsynthetasehemmung der Acetylsalicylsäure überfordern die körpereigenen Entgiftungsmechanismen (Glutathion).

Es ist bekannt, daß Salicylate die rektale Resorption von Arzneimitteln verstärken (Muranashi S.: Absorption Enhancers, CRC critical reviews in therapeutic drug carrier systems 1990, 7 (1), p. 1 — 33).

Die Wirkstoffkomponente Retinol (Vitamin A) im Ester

Die Wirkstoffkomponente Retinol im Ester wird in: W. Bayer und K.H. Schmidt "Vitamine in Prävention und Therapie", Hippokrates Verlag, 1991, S. 13 — 27 beschrieben und besitzt eine essentielle Wirkung für das Wachstum, für die Knochenbildung, die normale Funktion der Fortpflanzungsorgane und der Augen und vor allem für die Struktur und Funktion von Schleimhautepithelien. Ein Vitamin-A-Mangel führt demzufolge zu einem verzögerten Wachstum, zu Knochendeformationen, Degenerationen der reproduktiven Organe, Nachtblindheit und zu schweren Störungen von Epithelgeweben. Neben dem Auge sind besonders die Epithelien des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts betroffen. Möglicherweise stimuliert Vitamin A auch das Immunsystem. Epidemiologische Studien legen den Schluß nahe, daß bei Personen mit hohem Konsum an Carotinoiden und Vitamin A die Tumorfrequenz (meist Lungen- und Gastrointestinalkrebs) geringer ist. Nach JAVOR et al. (Int J Tissue React (Switzerland) 1986, 8 (1) p. 35 — 40) zeigte Vitamin A im Modell der durch Acetylsalicylsäure ausgelöste Magenschleimhautschädigung einen protektiven Effekt, was auf die Scavengerfunktion von Vitamin A zurückgeführt wurde.

Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln und/oder Kosmetika mit antiinflammatorischer, geriatrischer, dermatologischer, zytoprotektiver, antitumor, antithrombotischer, antidegenerativer Wirkung, die eine verbesserte Resorption und eine synergistische Wirkung gegenüber dem Retinol bzw. der Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure alleine verabreicht aufweist. Beispielsweise soll durch Verabreichung von einer Substanz d. h. dem Ester des Anspruchs 1 und 2 an Patienten, die z. B. Acetylsalicylsäure und Vitamin A benötigen, die Therapie durch Gabe einer einzigen galenischen Formulierung erleichtert werden.

Durch die verzögerte Freisetzung von Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure aus dem Ester soll beispielsweise durch den Scavengereffekt von Vitamin A eine verbesserte Verträglichkeit der Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure im Ester erreicht werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß der Ester des Retinols verestert mit Salicylsäure oder verestert mit Acetylsalicylsäure im Gegensatz zu Retinol oder Salicylsäure oder Acetylsalicylsäure alleine überraschend besser resorbierbar sowie besser antiinflammatorisch, dermatologisch, zytoprotektiv, antithrombotisch und antidegenerativ ist und eine verbesserte antitumor Wirkung aufweist.

Herstellung des Esters

Als Verfahren zur Synthese des Esters des Retinols (Vitamin A) mit Salicylsäure oder mit Acetylsalicylsäure lassen sich folgende Methoden nennen: Verwendung von aktiven Carbonsäure-Derivaten wie Säurechloride oder Säureanhydride oder die Verwendung als Aktivator N-Hydroxysuccinimid oder Paranitrophenol o. dgl.; auch ist die Methode, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu verwenden geeignet oder beispielsweise die entsprechenden Methoden zur Herstellung eines Esters enthaltend Carbonsäuren wie beschrieben in: Jerry March in: "Advanced organic chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395 — 396" oder in der Patentschrift JP-3-193778.

Herstellungsbeispiel 1

Beispielsweise kann man nach der Methode beschrieben: Jerry March in: "Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395 — 396", den Ester des Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure durch folgende Methode gewinnen:

Man löst beispielsweise Retinol und Acetylsalicylsäure, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (und) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in einer Lösung mit beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform (oder) 1,2-Dichloräthan und rührt bei Raumtemperatur über 6 — 12 Stunden (über Nacht).

Anschließend filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff durch Säulenchromatographie o. dgl. ab, um

den Ester zu reinigen.

Auf 1 Mol Retinol kommen 1 Mol DCC und 1 Mol Acetylsalicylsäure.

Ausführung des Herstellungsbeispiels 1

Beispielsweise werden 286,46 mg Retinol, 180,2 mg Acetylsalicylsäure, 206 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 15 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 20 ml Dichloräthan gelöst. Anschließend wird die Lösung über 8–12 Stunden (über Nacht) bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird der gebildete Dicyclohexylharnstoff entfernt. Die Lösung wird nunmehr unter vermindertem Druck destilliert und der Rückstand in etwa 50 ml Äther gelöst. Nach einer Wäsche in einer 10%igen Salzsäurelösung, einer gesättigten wäßrigen NaHCO₃-Lösung sowie einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach der destillativen Entfernung des Lösungsmittels wird durch anschließendes Reinigen mit Hilfe der Silikagel-Säulenchromatographie der Ester enthaltend Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure gewonnen.

Die Herstellung des Esters des Retinol verestert mit Salicylsäure oder deren Salze erfolgt in bekannter Weise, beziehungsweise analog hierzu.

Herstellungsbeispiel 2

In Anlehnung an die Synthesevorschrift in USP 4.454.112: 50 g Retinol (Vitamin A) und 25 ml von Ortho-Acetylsalicyloylchlorid werden mit 400 ml Toluol als Lösungsmittel in einem Glaskolben gemischt. Das Reaktionsgefäß und Toluol wurden vorher getrocknet. Zu dem Reaktionsgemisch werden 23 ml von Dimethylanilin hinzugefügt, um die Salzsäure, die während der Reaktion freigesetzt wird, abzufangen. Nach einer Reaktionszeit von 1 bis 2 Stunden wird das gebildete Dimethylanilinhydrochlorid durch Wasserextraktion entfernt. Die Wasserextraktion wird dreimal mit 200 ml Waschgängen in einem Separationstrichter durchgeführt. Die nichtwäßrige Phase, die Toluol und Retinolorthoacetylsalicylat enthält, wird zurückgehalten und mit Calciumphosphat getrocknet. Das Reaktionsgemisch wird nach der Trocknung in einem Buchner Trichter gefiltert, um das Calciumphosphat zu entfernen. Das Toluol wird durch Vakuumdestillation mit Hilfe einer Absaugvorrichtung entfernt. Überflüssiges Retinol wird durch Acetonitril weggetitriert. Anschließend werden das Acetonitril und die Nebenprodukte entfernt.

Befunde des Esters in verschiedenen Testmodellen

Die Ester bestehend aus mindestens einem Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute antiinflammatorische, antineuralgische, zytoprotektive, zellproliferationshemmende thrombozytenaggregationshemmende bzw. antithrombotische und antitumor Wirkung sowie eine verbesserte Resorption gegenüber dem Retinol (Vitamin A) bzw. der Salicylsäure bzw. der Acetylsalicylsäure alleine:

1) UV-Erythem

Die Durchführung der Versuche erfolgt in Anlehnung an die Methode von WINDER et al. (Winder et al. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie Bd. 166, S. 261 (1958).

2) Carragennödem an der Ratte

In Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al., Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111–127 (1971).

3) Zytotoxizitätsmodell an isolierten Zellen in vitro

Prüfung auf akute Zelltoxizität an Mausfibroblasten L 929 o. Hepatozyten nach:

LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 164–169.

4) Zytotoxizitätsmodell an isolierten Zellen in vitro

In Anlehnung an die Methode von: HOH, A., MAIER, K. und DREHER, R.M.:

Multilayered keratinocyte culture used for in vitro toxicology. Molecular Toxicology 1 (1987) 537–546.

5) Prüfung auf akute Zelltoxizität an Hefezellen in vitro nach:

in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 47, 531–537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15, 141–152 (1993).

6) Prüfung auf verbesserte Magenverträglichkeit (zytoprotektive Wirkung) im Ulkus-Modell an der Ratte

In Anlehnung an die Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung Vol. 19, (1969) S. 36–52) und die Auswertemethode nach MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341–344.

7) Die Ester enthaltend mindestens einen Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute wachstumshemmende Wirkung:

Prüfung auf wachstumshemmende Eigenschaften einer Substanz mit Hilfe von Maus-Fibroblasten (L929) bzw. Humanfibroblasten (MRC9) nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 162–164.

8) Die Ester enthaltend mindestens einen der Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 zeigen in folgendem Untersuchungsmodell an Makrophagen eine gute phagozytosehemmende Wirkung:

Prüfung der Phagozytose-Aktivität von Makrophagen, nach G. ROSSI, in: Zellkultur-Methoden, Berlin 7.–9. Okt. 1987, Hrsg. H.R. Maurer, Inst. für Pharmazie der freien Universität Berlin, 29. Sept. 1987, Seite 163.

9) Die Ester enthaltend mindestens einen der Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 zeigen in folgendem Untersuchungsmodell: Thrombozytenaggregation in vitro, eine gute thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Vergleichende Prüfung auf Beeinflussung der Aggregation von Humanthrombozyten in vitro

nach Kollagen-, oder Adrenalin- oder ADP-Stimulation bei Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure alleine gegenüber der Vorbehandlung mit den Estern nach Anspruch 1 und 2.

10) Die Ester enthaltend mindestens einen der Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 zeigen in folgendem Untersuchungsmodell: Resorptionsmodell zum Nachweis der verbesserten Resorption, eine verbesserte Resorption.

Vergleichende Prüfung in Anlehnung an die Methode von FÜRST, W. NEUBERT, R. STÜTZ, B., BUCHMANN, B. und REPPEL, L.: Möglichkeiten zur in vitro Beurteilung der Bioverfügbarkeit. 3. Mitteilung: Funktionsweise eines neu konstruierten Resorptionsmodells und damit erhaltene Ergebnisse. Pharmazie, 37, 571—577 (1982).

11) Prüfung auf antitumor Wirkung in vitro

Vergleichende Prüfung in Anlehnung an die Methode von:

MONKS, A. et al.: Feasibility of high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. Journal of the National Cancer Institute, 83, No. 11, 757—766 (1991).

12) Intestinale Resorption in Anlehnung an die Methode von SCHANKER et al. (1958) J. Pharmacol. exp. Ther. 123 (1958) 81—88; SCHANKER: J. Pharmacol. exp. Ther. 126 (1959) 283—290.

13) Epidermiszellen in vitro Modell zur histologischen Prüfung auf dermale Verträglichkeit und zytoprotektive Wirkung in Anlehnung an die Methode von: HOH et al: Molecular Toxicology 1, 537—546 (1987).

14) Chorionallantoismembran- Test zur Prüfung auf Verträglichkeit in Anlehnung an die Methode von: SPIELMANN, H. et al: Toxicology in vitro 5/6, Vol. 5, 539—542 (1991)

15) Untersuchungen am isolierten Axon zur Prüfung auf Beeinflussung der elektrophysiologischen Reizantwort.

Pharmazeutische Zubereitungen

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Ester enthaltend den Ester des Anspruchs 1 und 2 d. h. z. B. Acetylsalicylsäure verestert mit Retinol enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 mg bis 100 mg vorzugsweise 0,5 bis 75 mg insbesondere 1 bis 30 mg als Einzeldosis. Die Wirkstoffe sollen aus den Zubereitungen langsam abgegeben werden.

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Cremes, Puder, Pulver, Pflaster oder in flüssiger Form z. B. in Ampullen erfolgen.

Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische beziehungsweise wäßrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Kapseln oder Pflaster die zwischen 1 mg und 100 mg, vorzugsweise 1—75 mg, insbesondere 1—30 mg oder Lösungen, die zwischen 0,1 mg/ml bis 100 mg/ml, vorzugsweise 0,5—75 mg/ml, insbesondere 1—30 mg/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Tabelle 1

Beispiel für die oralen und topischen Dosen des Esters des Retinol mit Acetylsalicylsäure für die dermale und antithrombotische Therapie beim Menschen

Substanz des An- spruchs 1 u.2		Einzeldosis des Esters	Tages- dosis des Esters	Applika- tions- häufig- keit
Retinol verestert mit Acetyl- salicyl- säure		1 -25 mg oral	1 - 75 mg oral	1 - 3
Retinol verestert mit Acetyl- salicyl- säure		0,1 - 25 mg topisch	0.1 - 75 mg topisch	1 - 3

Die Einzeldosis des Esters enthaltend die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 kann beispielsweise liegen:

a) bei oraler Arzneiform zwischen 1 mg—100 mg, vorzugsweise 1—75 mg, insbesondere 1 mg—30 mg.

Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 Kapsel mit einem Gehalt von 1 mg bis 30 mg wirksamer Substanz des Esters enthaltend einen Wirkstoff des Anspruchs 1 und 2 empfohlen werden. Bei oraler

Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis der Wirksubstanzen des Anspruchs 1 und 2 beispielsweise 5 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll 100 mg nicht überschreiten.

Die Einzeldosierung der Ester der Ansprüche 1 und 2 kann beispielsweise liegen:

a) bei topischen Arzneiformen oder Kosmetika im allgemeinen zwischen 0,1 mg—75 mg, vorzugsweise 0,5—30 mg, insbesondere 1—10 mg.

Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1—4mal, vorzugsweise 1—3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich, bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen/Erzeugnisse können vorzugsweise auch zusätzliche Vitamine wie beispielsweise Vitamin C, Pantothen säure und/oder Folsäure enthalten.

Als Indikation kommen beispielsweise in Betracht:

zur Prophylaxe und Behandlung von Entzündungen, wie beispielsweise Entzündungen und anderen Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Pityriasis versicolor, Kopfschuppen bei trockener und ölgiger Seborrhoe, impetiginisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens, seborrhoische Begleitsymptome der androgenetischen Alopezie und andere Hauterkrankungen wie beispielsweise Neurodermitis und Psoriasis, Hyperkeratosen sowie Urtikaria und Haarbalgentzündungen sowie zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen, Nachtblindheit, Entzündungen (allgemein) und zur Therapie von Tumorerkrankungen (z. B. Bronchialkarzinomen), allergische Erkrankungen, Neuralgien, Altersbeschwerden, Abnutzungerscheinungen im Alter und Vitamin-A-Mangelkrankungen, und zur Prophylaxe bzw. Therapie von Thrombosen.

Die oralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die antiphlogistische, zytoprotektive, antidegenerative, dermatologische, antineuralgische, antithrombotische und antitumor Wirkung bestehen zum Beispiel aus 1 bis 100 mg vorzugsweise 1 bis 75 mg insbesondere 1 bis 30 mg Wirkstoff. Die maximale orale Tagesdosis für die Behandlung von Entzündungszuständen soll für die Ester 100 mg nicht überschreiten.

Beispielsweise können im allgemeinen die Tagesdosen in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 4, vorzugsweise 1—3, insbesondere 1—2, Teildosen pro Tag eingesetzt werden.

Die Arzneimittel, die die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 enthalten, können zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen oder Dragees, Zäpfchen, Granulaten, Puder, Pulver, Pellets, Pflaster, Lösungen oder Emulsionen formuliert werden, wobei die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

Die Dosierungseinheit der Arzneimittel oder einem therapeutisch verwendbaren Salz derselben kann beispielsweise enthalten:

a) bei oralen Arzneiformen:

1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 75 mg, insbesondere 1 bis 30 mg des Esters enthaltenden Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2. Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1—2mal täglich verabreicht werden. Jedoch soll eine orale Gesamtdosis der 100 mg für die Behandlung von Entzündungs- oder Thrombosezuständen nicht überschritten werden.

b) bei Arzneiformen zur Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben, Pflaster und so weiter):

0,1 bis 75 mg, vorzugsweise 0,5 bis 25 mg, insbesondere 1 bis 10 mg. Diese Dosen können beispielsweise 1—4 vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1- bis 2mal täglich verabreicht werden.

Falls Lösungen verwendet werden, werden die Ester enthaltend Retinol verestert mit Salicylsäure oder verestert mit Acetylsalicylsäure und die in der Lösung oder Mischung enthaltenen Vitamine beispielsweise in Form eines Salzes eingesetzt. Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebenen Dosierungseinheiten 2- bis beispielsweise 3mal enthalten.

Die Herstellung der Arzneimittel enthaltend die Ester des Retinol mit den Wirkstoffkomponenten des Anspruchs 1 und 2, der Salicylsäure oder der Acetylsalicylsäure, erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können. Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff., Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg (1989).

Im übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

Die Applikation der Ester des Retinols mit Salicylsäure oder mit Acetylsalicylsäure, beziehungsweise der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan und topisch. Die pharmazeutischen Zubereitungen für die topische Anwendung können z. B. fest, halbfest oder flüssig sein. Beispielsweise können die pharmazeutischen Zubereitungen Puder, Fett-Pasten, Salben, Cremes oder Schüttelmixturen sein, oder auch in Form von Salbenstiften oder Pflastern angewandt werden.

Für die Herstellung von Pudern können z. B. als Trägerstoffe Zinkoxyd, Talcum, Calciumkarbonat, Zinkcarbonat, Diatomeenerde, Aluminiumoxyd, Aluminiumsilicat, Zinkstearat, Maisstärke, Zellulosederivate wie Methylcellulose und Carboxymethylcellulose, Gelatine eingesetzt werden.

Als Trägerstoffe für die Herstellung von flüssigen pharmazeutischen Darreichungsformen wie beispielsweise

Lösungen, Emulsionen oder Linimenten, eignen sich z. B. alle natürlichen und synthetischen neutralen fetten Öle, pharmazeutische Emulgatoren, Wasser, wäßrigen Gele wie Polyacrylatgel, alle hautverträglichen Alkohole, Dimethylaminoethanol, Glycerin und andere Polyole. Als Trägerstoffe für die Herstellung von halbfesten, pharmazeutischen Zubereitungen wie z. B. Salben, Cremes, Gelen oder Pasten können z. B. Paraffinkohlenwasserstoffe, Vaseline, pflanzliche Öle und tierische Fette synthetische Glyceride, Wollwachsprodukte, Wachse, flüssige Polyalkylsiloxane und pharmazeutisch verwendbare, viskositäts erhöhende Grundstoffe eingesetzt werden.

Trägerstoffe für hydrophobe Gele sind beispielsweise flüssiges Paraffin mit Zusatz von Polyethylen oder fette Öle, die durch Zusatz von kolloidalem Siliciumdioxid oder Aluminium- oder Zinkseifen geliefert werden.

Trägerstoffe für hydrophile Gele können sein: Wasser, Glycerin oder Propylenglykol, die mit geeigneten Quellstoffen, wie z. B. Cellulosederivaten, Stärke, Tragant geliert werden.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel). Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Emulgatoren zur Herstellung von Emulsionen, Salben und Cremes kommen beispielsweise in Frage: Sorbitanester, Wollwachsalkohole, Fettalkohole, Monoglyceride, Natrium- oder Triethanolaminseifen, Polysorbate oder sulfatierte Fettalkohole.

Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191 — 195.

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, -myristat, -stearat, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Ubichinon, Flavonoide oder Isoflavonoide sowie Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure Ethylendiamintetraessigsäure, Citrate, Tartrate) zur Anwendung.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol und Chlorhexidin in Betracht.

Kurze Beschreibung der in der Anmeldung besonders erwähnten pharmakologischen Testmethoden

a) UV-Erythem

Die Durchführung der Versuche erfolgt in Anlehnung an die Methode von WINDER et al. (Winder et al. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie Bd 166, S. 261 (1958). Die Bewertung des UV-Erythems unterschied 3 Schweregrade: deutlich abgegrenzte (1 Bewertungspunkt), nicht klar abgegrenzte (0,5 Bewertungspunkt) und fast überhaupt keine Rötung (0 Bewertungspunkt). Prüfsubstanzen bei denen die Summe (aus den Hautstellen) 2 und mehr Bewertungspunkte vergeben wurden lag keine Inhibitorwirkung vor. Diejenigen Prüfsubstanzen mit 1,5 Bewertungspunkten und weniger wurden als antiphlogistisch beurteilt.

b) Carrageenin-Ödem an der Ratte

Die Untersuchung erfolgt am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote in Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al. (Arch. int. Pharmacodyn. 192, 111 — 127 (1971)). Im Unterschied zur Methode von MÖRSDORF et al. werden die Rattenpfoten volumetrisch durch Wasserimmersion gemessen und nicht abgesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird z. B. als Ödemhemmung in Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe angegeben. Es wird bei sämtlichen Versuchen die Testsubstanz oder Placebosubstanz oral appliziert.

Die Substanzen werden 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht. Die ED50 ist die Dosis in mg/kg Körpergewicht, bei der rechnerisch eine 50%ige Hemmung des Pfotenödems vorliegt. Die Berechnung (ED50) erfolgt mittels linearer Regression.

c) Zytotoxizitätstest an Hepatozyten oder Mäusefibroblasten in vitro

In aufsteigenden Konzentrationen der Testsubstanz wird in Leberzellkulturen oder Mäusefibroblastenkulturen die Zytotoxizität mittels der Neutralrotfärbung nachgewiesen. Lebende Zellen färben sich rot an. Die Auswertung der Kontrollkultur, die keine Testsubstanz erhielt und die mit der Testsubstanz behandelten Leberzellkulturen erfolgt nach 24 Stunden. Es werden zwei Reaktionen gemessen: a) Der Entfärbungsindex und b) der Zellzerstörungsindex. Beide Reaktionen zusammen ergeben die Zellreaktion. Die Zellreaktion kann auch als Quotient aus Entfärbungsindex/Zellzerstörungsindex angegeben werden. Die Reaktion der Zellen sind eine Funktion der Konzentration und der Zytotoxizität der in der Prüflösung befindlichen Wirkstoffe.

d) Magenukulusmodel an der Ratte

Der ulzerogene Effekt wird in Anlehnung und Modifikation der Methode von JAHN und ADRIAN (Arzneimittelforschung Vol. 19 (1969) S. 36 — 52 untersucht. Die Versuchstiere, männliche Albinoratten, erhielten peroral mit der Schlundsonde die Testsubstanzen verabreicht. 24 Stunden später wurden die Tiere getötet und die Mägen nach der Methode von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341 — 344) auf ulzerogene

Läsionen untersucht und ausgewertet. Die Größe der ulzerogenen Veränderungen wurde entsprechend der Methode von von MÜNCHOW (Arzneimittelforschung Vol. 4, (1954) S. 341—344) klassifiziert. Es wurden die prozentuale Hemmung des Ulkusindex durch die Testsubstanzen und zusätzlich die ID₅₀ mittels linearer Regression berechnet.

e) IC₅₀ an Hefezellen, in vitro Versuch zur Zytotoxizität

Die Versuche wurden in Anlehnung an die Methode von KOCH, HP: Pharmazie, 47, 531—537 (1992) sowie KOCH et al.: Methods Find Exp Clin Pharmacol 15 (3), 141—152 (1993) durchgeführt. Es wurde die IC₅₀ mittels linearer Regression berechnet.

f) Thrombozytenaggregation in vitro

Der Einfluß der Testsubstanzen wurde nach der Methode von L. HALLMANN in: "Klinische Chemie und Mikroskopie", Verlag Georg Thieme Stuttgart — New York 11. Auflage, (1980), S. 426 durchgeführt. Die Testsubstanzen wurden 5 Minuten vor Thrombozytenaggregations-stimulation durch ADP oder Kollagen oder Adrenalin gelöst in 50 Mikroliter dem Testansatz zugesetzt. Die Aggregationshemmwirkung der Testsubstanzen wurde in % Hemmung der maximalen Thrombozytenaggregation durch die Stimulatoren ADP oder Kollagen oder Adrenalin ausgedrückt. Es wurde die IC₅₀ mittels linearer Regression berechnet.

g) Chorionallantoismembran-Test am bebrüteten Hühnerei HET/CAM-Test

In Anlehnung an die Methode von: SPIELMANN, H. et al.: Toxicology in vitro 5/6, Vol. 5, 539—542 (1991) (In vitro-Ersatzmethode zur Prüfung auf Hautverträglichkeit) Der Test wird an der Chorionallantoismembran am 9. Bruttag bevorzugt an Eiern der Rasse Lohmann's Selected White Leghorn durchgeführt. Die Eier werden am breiten Pol (Luftkammer) vorsichtig geöffnet und die Eihaut läsionsfrei abpräpariert. Die vaskularisierte Chorionallantoismembran (CAM) dient als Testobjekt. Nach Applikation der Prüfsubstanzen wird das zeitliche Erscheinen von drei Reaktionstypen sekundenweise registriert. Als Reaktionen dienen das Eintreten von Blutungen, von Gefäßlysis und Eiweißkoagulationen (extra- oder intravasal). Aus den Reaktionszeiten wird bei der Reaktionsmethode ein Reizskore berechnet.

Pharmazeutische Beispiele

Beispiel 1

Haarshampoo

100 g Lösung enthält:

Ester der Ansprüche 1 und 2

1.0 g

Kaliumsalz eines Kondensationsproduktes aus Laurinsäure und

5.0 g

Eiweißhydrolysaten

Palmkernfettsäuresarkosid des Methyltaurins

1.0 g

Palmkernfettsäuresarkosid des Triethanolamins

1.0 g

Natriumsalz eines Kondensationsproduktes aus Undecylensäure und

0.7 g

Eiweißhydrolysaten

Hilfsstoffe: Farbe, Parfümöl oder Kamillenblütenextrakt,

Konservierungsstoffe

Beispiel 2

Suppositorien mit 50 mg dem Ester enthaltend Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure

5 g Ascorbylpalmitat und 5 g Oxyne LM (Oxyne LM ist ein handelsüblicher Zusatzstoff für Fette und fetthaltige Lebensmittel. Er stellt eine hellbraune bis braune, wachsartige Masse dar, die beim Erwärmen auf 55°C zu einer klaren braunen Flüssigkeit schmilzt und enthält -Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Citronensäure und Lecithin) (E. Merck, Darmstadt) werden in 195 g geschmolzenem Hartfett (Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von C₁₀H₂₀O₂ bis C₁₃H₂₆O₂) suspendiert. Anschließend wird der Ester bestehend aus 5 g Ester des Retinolacetylsalicylats zugemischt und die Mischung nach Homogenisierung in Hohlzellen zu 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt. Vor dem Verschließen werden die Hohlzellen mit Stickstoff begast.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,1 g enthält 50 mg den Ester des Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure.

Beispiel 3

Kapseln mit 30 mg Ester enthaltend Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure

Mit 20 g des Esters enthaltend Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure werden 795 g Miglyol®-Neutralöl (Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelkettigen Triglyceriden) und 100 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol

hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben.

Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 30 mg Ester des Retinols verestert mit Acetylsalicylsäure.

Beispiel 4

Lotion mit 1% Ester enthaltend Retinol verestert mit Acetylsalicylsäure

Ester des Retinols mit Acetylsalicylsäure	1%
Oleyl-Alkohol	10%
Mineralöl	89%

Beispiel 5

100 g Salbe enthaltend den Ester des Retinols mit Acetylsalicylsäure

In einer Salben-Reibschale werden 21 g Ester des Retinols mit Acetylsalicylsäure in 79 g weißer Vaseline eingearbeitet und homögen gerührt. Die so gewonnene Salbe wird in Salbenkruken aus Porzellan oder Kunststoff oder in Tuben abgefüllt.

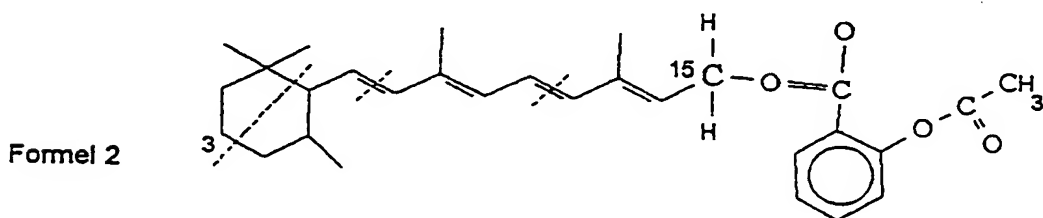
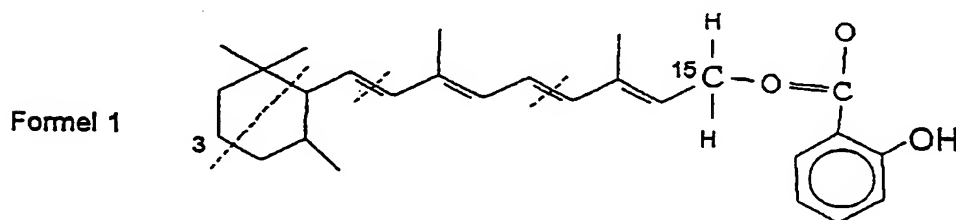
Beispiel 6

100 g ölige Lösung enthaltend den Ester des Retinols mit Acetylsalicylsäure

15 g Ester des Retinols mit Acetylsalicylsäure werden in 85 g Neutralöl eingetragen und die Mischung bis zur Homogenität gerührt. Die so gewonnene ölige Lösung wird in braune Medizinflaschen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Arzneimittel und/oder Kosmetika enthaltend als Wirkstoff den Ester des Retinols (Vitamin A) verestert mit Salicylsäure dargestellt in Formel 1 oder verestert mit dem Salicylsäurederivat Acetylsalicylsäure dargestellt in Formel 2,



2. Arzneimittel und/oder Kosmetika nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester enthaltend Retinol (Vitamin A) verestert ist mit Salicylsäure oder verestert ist mit dem Salicylsäurederivat Acetylsalicylsäure.

3. Verfahren zur Herstellung von Estern nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man um einheitliche Ester zu erhalten die Hydroxylgruppe des Retinols, in 15-Stellung mit Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure verestert indem diese in einem Lösungsmittel umgesetzt werden oder, daß man aktive Carbonsäure-Derivate wie Säurechloride oder Säureanhydride verwendet oder, daß man als Aktivator N-Hydroxysuccinimid oder Paranitrophenol o. dgl. verwendet oder, daß man die Methode mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verwendet.

4. Verwendung von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel und/oder Kosmetika enthaltend den Ester des Retinols verestert mit Salicylsäure oder mit Acetylsalicylsäure in einer therapeutisch anwendbaren Form und in den pharmazeutischen Zubereitungen pharmazeutisch verwendbare und übliche Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmittel und/oder Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler enthalten können.

5. Verwendung von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie sich insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Entzündungen, wie beispielsweise Entzündungen und anderen Erkrankungen der Haut und Anhangsgebilde wie beispielsweise Sonnenbrand, Pityriasis versicolor, Kopfschuppen bei trockener und ölgiger Seborrhoe, impetignisierter Ekzeme und Pyodermien der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem des Haarbodens, seborrhoische Begleitsymptome der androgenetischen Alopezie und andere Hauterkrankungen wie beispielsweise Neurodermitis und Psoriasis sowie Urtikaria, Hyperkeratosen und Haarbalgentzündungen eignen und, daß sie zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen, Nekrosen (allgemein), Intoxikationen, Nachtblindheit, Entzündungen (allgemein) und zur Therapie von Tumorerkrankungen (z. B. Bronchialkarzinomen), allergische Erkrankungen, Neuralgien, Altersbeschwerden, Abnutzungserscheinungen im Alter und Vitamin-A-Mangelerkrankungen und zur Prophylaxe bzw. Therapie von Thrombosen eingesetzt werden. 5
6. Verwendung von Arzneimitteln und/oder Kosmetika nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff enthaltend den Ester des Anspruchs 1 und 2 in einer Menge von 0,1 mg bis 100 mg vorliegt. 10
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und/oder Kosmetikums, dadurch gekennzeichnet, daß man den Ester von Retinol verestert mit Salicylsäure oder verestert mit Acetylsalicylsäure zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen vermischt beziehungsweise homogenisiert und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung oder Mischung zur Herstellung von Zubereitungen, in Ampullen abfüllt, in Hohlzellen entsprechender Größe ausgießt, zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln entsprechender Größe abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt. 15
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und/oder Kosmetikums, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 d. h. die Salicylsäure oder die Acetylsalicylsäure verestert mit Retinol bei einer Temperatur zwischen 20 bis 120°C, und oder gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer Emulgatoren und/oder Komplexbildnern mit mindestens einem der folgenden Stoffe homogenisiert und/oder emulgiert: Wasser, Glycerin, Paraffin, Vaseline, aliphatischen Alkoholen, aliphatische Monocarbonsäuren, Sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-polyolfettsäureester, Fettsäureglycerid, Wachs, Silikon, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid. 20
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels und/oder Kosmetikums (Lösung, Emulsion, Suspension), dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 d. h. die Salicylsäure oder die Acetylsalicylsäure verestert mit Retinol bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Ölen oder Dimethylsulfoxid oder Mischungen hiervon auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, Endsuspension oder Emulsion 0,5—50 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1—40 Gewichtsprozent an Wirkstoff den Ester des Anspruchs 1 und 2 enthält. 25
10. Verwendung der Ester des Retinols nach Anspruch 1 und 2 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln und Kosmetika. 30
11. Verwendung von Estern nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln und/oder Kosmetika in der Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Puder, Dragees, Salben, Cremes, Gelen, Zäpfchen, Aerosolen, Ampullen, Pflaster oder in flüssiger Form wie beispielsweise Emulsionen, Lösungen, Lotionen, Shampoos, Haarspülungen. 35
12. Verwendung von Salicylsäure oder Acetylsalicylsäure verestert mit Retinol nach Anspruch 1 und 2 sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneimittel und/oder Kosmetika zur Bekämpfung von Hauterkrankungen, Neuralgien, Tumorerkrankungen und Entzündungserkrankungen oder zur Prophylaxe oder zur Therapie von Thrombosen hergestellt werden. 40

50

55

60

65

- Leerseite -